

PFS NO=939315870 CC=FR

集合をクリックすると一覧を10件単位で表示します。

DN : FR A1 2714601 (1995/07/07)

## FAMILY MEMBERS

CC	PUBDAT	KD	DOC. NO.	CC	PR. DAT	YY	PR. NO.
FR	1995/07/07	A1	2714601	FR	1993/12/30	93	9315870
FR	1996/02/09	B1	2714601				
AT	1996/08/15	E	140612				
BR	1995/09/19	A	9405484				
CA	1995/07/01	AA	2138875				
CN	1996/01/10	A	1114558				
CN	2000/05/03	B	1051919				
DE	1996/08/29	C0	69400338				
DE	1996/12/12	T2	69400338				
EP	1995/07/05	A1	661038				
DC	AT BE CH DE ES FR	GB IT LI NL SE					
EP	1996/07/24	B1	661038				
DC	AT BE CH DE ES FR	GB IT LI NL SE					
ES	1996/12/01	T3	2092876				
HU	1995/03/28	A0	9403828				
HU	1995/11/28	A2	71380				
JP	1995/12/12	A2	7324029				
JP	1997/09/24	B2	2656456				
PL	1995/07/10	A1	306577				
RU	1998/02/27	C1	2105540				
US	1997/03/04	A	5607692				

AB : CAN. 123&lt;10&gt;122734W DWT. C95-233112

S4	IP	19
S5	P	1
S6	U	0

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-324029

(43)公開日 平成7年(1995)12月12日

(51)Int.Cl.*	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/48				
7/00	T			
	C			
	D			
	X			

審査請求 有 請求項の数18 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-326418	(71)出願人	391023932 ロレアル LOREAL フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14
(22)出願日	平成6年(1994)12月27日	(72)発明者	アラン・リビエ フランス・75001・パリ・リュ・ジャンー ジャック・ルソー・5
(31)優先権主張番号	93 15870	(72)発明者	ジャンーティエリ・シモネ フランス・75011・パリ・リュ・レオン・ フロット・24
(32)優先日	1993年12月30日	(74)代理人	弁理士 志賀 正武 (外2名)
(33)優先権主張国	フランス (F R)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 皮膚の表面層と深層の同時処置のための脱色素沈着組成物およびその用途並びに皮膚の脱色素沈着方法

(57)【要約】

【目的】 皮膚の表面層と深層を同時に処置するための脱色素組成物の提供。

【構成】 本発明の組成物は、皮膚の深層内に浸透することができ、かつ深層を処置するための、抗色素沈着薬、脱色素沈着薬とチロシナーゼ阻害剤から選択された少なくとも1つの活性薬を含む脂質小胞の第1の分散物と、皮膚の表面層内に浸透することができ、かつ表面層を処置するための、角質溶解薬、保湿剤と保護薬から選択された少なくとも1つの活性薬を含む脂質小胞の第2の分散物とを備えたものである。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 皮膚の表面層と深層を同時に処置するための脱色素沈着組成物であり、皮膚の深層内に浸透することができ、かつ深層を処置するための、抗色素沈着薬、脱色素沈着薬とチロシナーゼ阻害剤から選択された少なくとも 1 つの活性薬を含む脂質小胞の第 1 の分散物と、皮膚の表面層内に浸透することができ、かつ表面層を処置するための、角質溶解薬、保湿剤と保護薬から選択された少なくとも 1 つの活性薬を含む脂質小胞の第 2 の分散物とを備えることを特徴とする組成物。

【請求項 2】 第 1 の分散物の小胞は  $1 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$  を越える角質層中の A S L [ N - ( 1 - オキシル - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 4 - ビペリジル ) - N , N - ジメチル - N - ヒドロキシエチルアンモニウムヨウ化物 ] の拡散を可能にし、かつ第 2 の分散物の小胞は  $1 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$  の角質層中の A S L の拡散を可能にするものであることを特徴とする請求項 1 の組成物。

【請求項 3】 第 1 の分散物の小胞が室温で流動状態であり、かつ第 2 の分散物の小胞が室温でゲル状態であることを特徴とする請求項 1 または 2 の組成物。

【請求項 4】 第 1 の分散物の小胞が少なくとも 2 4 時間のグルコースのカプセル内包性を備え、かつ第 2 の分散物の小胞が 2 4 時間以内のグルコースのカプセル内包性を備えることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれかの組成物。

【請求項 5】 第 1 の分散物の小胞が、少なくとも 1 つの線状かつ飽和した 16 から 30 の炭素原子を有する脂肪鎖よりなる脂質で形成されたことを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれかの組成物。

【請求項 6】 第 1 の分散物の小胞が、天然の水素添加されたリン脂質、飽和した合成リン脂質、少なくとも 1 つの線状脂肪鎖を含んだポリオールアルキルエーテル、少なくとも 1 つの脂肪鎖を含んだポリオールアルキルエステルとそれらの混合物、から選択された少なくとも 1 つの脂質で形成されたことを特徴とする請求項 1 から 5 のいずれかの組成物。

【請求項 7】 第 1 の分散物の小胞が、トリグリセリルセチルエーテル／コレステロール／カゼインリポアミノ酸；トリグリセリルモノ、ジおよびトリセチルエーテル混合物／コレステロール／リン酸ジセチル；トリグリセリルセチルエーテル／コレステロール／リン酸ジセチル；ソルビタンパルミテート／コレステロール／アシルグルタミン酸ナトリウム；PEG 8 ステアレート／コレステロール／アシルグルタミン酸ナトリウム；ジグリセリルジステアレート／コレステロール／アシルグルタミン酸ナトリウム；ショ糖モノおよびジステアレート／コレステロール／アシルグルタミン酸ナトリウム；PEG 8 ステアレート／コレステロール／フィタントリオール／アシルグルタミン酸ナトリウム；エチレンオキシド

20 モルを含むポリオキシエチレン化メチルグルコースジステアレート／コレステロール／アシルグルタミン酸ナトリウム；水素添加レシチン／ポリオキシエチレン化フィトステロール；テトラグリセリルトリステアレート／コレステロール／アシルグルタミン酸ナトリウム；から選択された少なくとも 1 つの脂質で形成されたことを特徴とする請求項 1 から 6 のいずれかの組成物。

【請求項 8】 第 2 の分散物の小胞が、16 から 30 の炭素原子を有する不飽和脂肪鎖を含んだイオン性リン脂質、16 炭素原子より少ない長さをもつ少なくとも 1 つの脂肪鎖を備え、分子当たり 1 またはそれ以上の脂肪鎖を含むポリオールアルキルエーテルまたはポリオールアルキルエステル、およびそれらの混合物から選択された脂質で形成されたことを特徴とする請求項 1 から 7 のいずれかの組成物。

【請求項 9】 第 2 の分散物の小胞が、ヒマワリレシチン；大豆レシチン／エタノール／水；大豆レシチン／コレステロール／プロピレングリコール；ラウリルポリグリセリル - 6 - セテアリルグリコールエーテル／リン酸ジミリスチル；から選択されたことを特徴とする請求項 1 から 8 のいずれかの組成物。

【請求項 10】 第 1 の分散物と第 2 の分散物の活性薬が同一の機能および／または同種の効果を備えたことを特徴とする請求項 1 から 9 のいずれかの組成物。

【請求項 11】 第 1 と第 2 の分散物の活性薬が同一であることを特徴とする請求項 1 から 10 のいずれかの組成物。

【請求項 12】 第 1 の分散物中に含まれる活性薬が、コウジ酸、レチノイン酸、コーヒー酸、ヒドロキノンとその誘導体、アスコルビン酸とその誘導体、植物抽出物、真珠抽出物、抗炎症薬、同じくそれら活性薬の混合物から選択されたことを特徴とする請求項 1 から 11 のいずれかの組成物。

【請求項 13】 第 2 の分散物中に含まれる活性薬が、サリチル酸、5 - n - オクタノイルサリチル酸、尿素、レゾルシノール、アルファヒドロキシ酸、レチノイン酸、ヒアルロン酸、サンスクリーン薬、色素、ポリヒドロキシ化アルコール、糖とその誘導体、および澱粉とその誘導体から選択されたことを特徴とする請求項 1 から 12 の組成物。

【請求項 14】 水性相中に分散された油相を更に含むことを特徴とする請求項 1 から 13 のいずれかの組成物。

【請求項 15】 水溶性または脂溶性のアジュバントを更に含むことを特徴とする請求項 1 から 14 のいずれかの組成物。

【請求項 16】 皮膚の脱色素沈着処置のための請求項 1 から 15 のいずれかの組成物の用途。

【請求項 17】 皮膚に脱色素沈着を与える、皮膚疾患の処置を意図した軟膏の調製のための請求項 1 から 15

のいずれかの組成物の用途。

【請求項 18】 請求項 1 から 15 のいずれかの組成物を皮膚に適用することよりなる皮膚の脱色素沈着方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、顔と身体の両方、または同等の頭皮の皮膚の脱色素沈着(depigmenting)または皮膚の色素沈着を防止することを意図した美容または皮膚科学的な組成物に関する。より詳細には、本発明は脂質小胞の少なくとも 2 つの異なるカテゴリーを経て搬送される少なくとも 1 つの活性薬を備えた組成物に関する。本発明はまた、この組成物の美容的な使用と、皮膚の皮膚科学的な処置のために意図された軟膏の調製のためのこの組成物の使用および皮膚のための美容的処置方法に関する。

【0002】

【従来の技術】生活状態において多くの時期に、かなりの人々の皮膚、より特徴的には手に、暗色の斑(patch)が出現し、皮膚に異質性を生じさせる。一般に、これらの斑は、皮膚の表皮および/または真皮中の多量の板状鱗屑上のメラニンの生産によるものである。

【0003】これらの斑は幾つかの現象、特に老化と関連しているであろう。幾つかの事例において、これらの斑は癌となるかもしれない。かくして、これらの斑を大幅に減じること、または一様に除去することが図られる。

【0004】各種の脱色素沈着組成物(depigmenting compositions)が市場に存在するが、それらの組成物の有効性は、不幸にもしばしば不十分である。

【0005】さらに、脂質小球体(lipid spherules)または小胞(vesicles) (リボソームとしても知られている)中にカプセル内包された(encapsulated)、皮膚の処置のために好適な 1 またはそれ以上の活性薬を有する皮膚の処置をするための美容または皮膚科学的な組成物の実例が知られている。

【0006】脂質小球体または小胞は、1 またはそれ以上の同心円ラメラよりなる膜の形成された粒子を示すものと理解され、これらの同心円ラメラは水性の相にカプセル内包された両親媒性の 1 またはそれ以上の二分子の層を含んでいる。その水性の相は、水溶性の活性物質を含んで良く、また両親媒性脂質の 2 分子層は親油性の活性物質を含んで良い。これらの小球体は、一般的に 10 nm から 5000 nm の間の平均粒径を有する。

【0007】このことに関する多くの公開された文献の中で、少なくとも 1 つの活性物質をカプセル内包するイオンまたは非イオン性脂質小球体の水性分散による組成物が開示されたフランス追加特許第 2,408,387 号について述べる。より正確には、この文献に開示された組成物は、混合された系を得ることの目的のために、すなわち、活性物質の第 1 のカテゴリーを含んだ小球体の第 1

の分散物(dispersions)が、活性物質の別なカテゴリーを含んだ小球体の第 2 の分散物に結合されており、処置の時に同時に作用する物質の 2 つのカテゴリーに機能するように、また連続的かつ分離的に作用するように調製された物質のこれら 2 つのカテゴリーが誘導されないならば、相乗効果を得ることができる、異なる活性物質を含む少なくとも 2 つの分散物を含んでいる。

【0008】

【課題を解決するための手段】本出願人は、2 つの異なる活性薬を同時に作用されることと、皮膚の異なる部分、すなわち皮膚の表面層と深層中にこれらの活性薬を作用させることをさらに進める保護、滋養および/または引き締める美容または皮膚科学的な組成物、それによってこれら組成物の有効性と使用する活性薬の補足的または相乗的效果を非常に顕著に増加させることを、目下開発している。

【0009】本出願人はまた、皮膚の表面層中と深層中と同じ活性薬が同時に作用する機能を与え、それによって皮膚のより完全かつより有効な処置をする、保護、滋養および/または引き締める美容および/または皮膚科学的な組成物を開発している。

【0010】周知のように、皮膚は、表面層(surface layers)、角質層(stratum corneum)、及び深層(deep layers)、生存する表皮(epidermis)及び真皮(dermis)よりなる。現在、表面層の中に活性な薬を、かつ同時に深層内に同じ或いは別な活性薬を特異的に搬送することは、従来技術から知ることができない。

【0011】本発明の内容は、皮膚の表面層と深層を同時に処置するための脱色素沈着組成物であり、皮膚の深層内に浸透することができ、かつ深層を処置するための、抗色素沈着薬、脱色素沈着薬とチロシナーゼ阻害剤から選択された少なくとも 1 つの活性薬を含む脂質小胞の第 1 の分散物と、皮膚の表面層内に浸透することができ、かつ表面層を処置するための、角質溶解薬、保湿剤と保護薬から選択された少なくとも 1 つの活性薬を含む脂質小胞の第 2 の分散物とを備えることを特徴とするものである。

【0012】特有な実施態様によれば、第 1 の分散物と第 2 の分散物中に含まれる活性薬は同一のものである。

【0013】本出願人は、小胞の深部下降作用(deep-down action)として知られる、皮膚の深層に対して活性薬を運搬でき、および表面で作用する小胞として知られる、皮膚の表面層に対して活性薬を運搬することのそれらが可能な脂質小胞を迅速に選択することは、当業者によりなされている小胞の分類化の手段を使用している。

【0014】この分類は、小胞の内部に取り入れられたブローブの拡散係数 D に基づいてなされる。このブローブは ASL [N-(1-オキシルー-2, 2, 6, 6-テトラメチル-4-ビペリジル)N, N-ジメチル-N-ヒドロキシエチルアンモニウム ヨウ化物] (次式)で

10

20

30

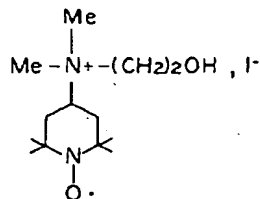
40

50

ある。

【0015】

【化1】



【0016】角質層内のブローブの拡散係数  $D$  が  $> 1 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$  である小胞は、皮膚の深層内に浸透することが可能な小胞である。

【0017】角質層内のブローブの拡散係数  $D$  が  $< 1 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$  である小胞は、皮膚の表面層内に活性薬を運搬することが可能な小胞である。小胞の深部下降作用と称される、第1のカテゴリーの小胞は、一般に室温（ほぼ  $20^\circ\text{C}$ ）での流動状態であり、表面で作用する小胞と称される第2のカテゴリーのそれらは一般的に室温でゲル状態である。小胞の状態を認識するための手段は、示差熱分析（DTA）によって、膜を構成する主な脂質の相（ラメラの流動体-ゲル）転移温度を測定することとなる。

【0018】これら小胞の他の特徴は、皮膚中のより大きな又はより小さな深さに活性薬を搬送することのそれらの能力に関する。これは特にカプセル内包度 (degree of encapsulation) のための事例である。

【0019】グルコースは、この種の測定のために通常的に使用される標識薬である（特に Liposomes a practical approach by R.R.C. New, IRL Press (1990), P.125-136を参照）。

【0020】カプセル内包度は、小胞中にカプセル内包されたグルコース溶液の量として表現され、その膜を構成している脂質の単位重量 (mg) に相対する  $\mu\text{l}$  として計測される。このカプセル内包度は、遊離グルコースとカプセル内包グルコースの分離の工程 ( $T_0$ ) の後、同じようにこの分離の24時間後 ( $T_1, \dots$ ) で直接測定される。

【0021】これら2つの連続した測定の間隔の相違は、カプセル内包されたグルコースについては小胞の透過性を示し、それらの潜在的なカプセル内包性として参照して良い。

【0022】小胞の第1のカテゴリー（皮膚の深層内に活性薬を搬送すること）は、グルコースによって通常的にモデルとされる小さな水溶性分子のために高いカプセル内包潜在性を有し、このカプセル内包潜在性は少なくとも24時間は維持される。小胞の第2のカテゴリー（皮膚の表面層内に活性薬を搬送すること）は、カプセル内包された状態において同じだけの時間グルコースが残存することはない。

【0023】第1のカテゴリー（活性薬の深部搬送）の

小胞を構成する主要な脂質は、水素添加されたリン脂質（植物又は卵に由来）のような、線状でかつ炭素原子16から30の長さの範囲の飽和脂肪鎖、ジパルミトイルホスファチジルコリンのような飽和された合成のリン脂質と、分子当たり1、2または3つの脂肪鎖を含むポリオールアルキルエーテル或いはポリオールアルキルエステルの少なくとも1つから構成される。これらの脂質は単独でまたは混合物として使用される。

【0024】第2のカテゴリー（表面への活性薬の搬送）の小胞を構成する主な脂質は、イオン性脂質、殊に自然の植物または卵に基づいたリン脂質のようなもの、それは16から30の炭素原子を有する不飽和脂肪鎖を含む；非イオン性脂質、分子当たり1つまたはそれ以上の脂肪鎖で構成されたポリオールアルキルエーテルまたはポリオールアルキルエステルのようなもの、炭素原子16より少ない長さの少なくとも1つを含む、ロレアル社により出願されたフランス特許出願 FR 92-09603号に詳細が開示されている、ラウリルポリグリセリル-6-セテアリルグリコールエーテルのようなもの、よりなる群から個々に選択される。

【0025】周知の手段において、ステロール（フィトステロール、コレステロールまたはポリオキシエチレン化されたフィトステロール；長鎖のアルコール、ジオールとトリオール（フィタントリオール）、長鎖のアミンとそれらの第四級アンモニウム誘導体；脂肪アルコールのリン酸エステルとそれらのアルカリ金属（NaまたはK）塩、リン酸ジセチル、リン酸ジセチルナトリウム、アルキル硫酸（セチル硫酸ナトリウム）、コレステロール硫酸またはコレステロールリン酸のアルカリ金属塩、ホスファチジン酸のナトリウム塩、及びアシルグルタミン酸のようなリポアミノ酸とそれらの塩類、より構成された群から少なくとも1つを付加的に選択し、小胞の脂質膜を構成する脂質層内に合併することが可能である。

【0026】言及して良い第1のカテゴリー（皮膚の深層内に活性薬を搬送すること）の小胞の実施例は次の脂質（CTFA名）から得られた小胞である。

— A/コレステロール/カゼインリポアミノ酸、殊に、45/45/10の重量比において（ここでAはChimex社によってChimexane NLの名称で市販されているトリグリセリルセチルエーテルである）；

— B/コレステロール/リン酸ジセチル、殊に60/35/5の重量比において（ここでBはChimex社によってChimexane NTの商品名で市販されているトリグリセリルモノ-、ジ-及びトリセチルエーテルの混合物である）；

— スパン40（ICI社製、ソルビタンパルミテート）/コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム（味の素社によってHS11の商品名で市販）、殊に47.5/47.5/5の重量比において；

— PEG8ステアレート/コレステロール/アシルグ

ルタミン酸ナトリウム、殊に 47.5/47.5/5 の重量比において（ここで PEG 8 ステアレートは Unichema 社によって PEG400 ステアレートの商品名で市販され、エチレンオキシドの 8 単位を含むポリエチレングリコールである）；

－ PEG 8 ステアレート/コレステロール/フィタントリオール/アシルグルタミン酸ナトリウム、殊に 47.5/20/27.5/5 の重量比において；－ 水素添加レシチン/エチレンオキシド 5 単位を含むポリオキシエチレン化フィトステロール、殊に 60/40 の重量比；

－ エチレンオキシド 20 単位を含むポリオキシエチレン化メチルグルコースジステアレート/コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム、殊に 45/45/10 重量比において（そのジステアレートは例えば、Amerchol 社によって Glucam E 20 distearate の商品名で販売されている）；

－ A/コレステロール/リン酸ジセチル、好ましくは 47.5/47.5/5 の重量比；

－ ジグリセリルジステアレート（例えば Nihon 社によって Emalex DS G2 の商品名で販売されている）/コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム、45/45/10 の重量比において；

－ ショ糖モノー及びジステアレート（例えば Grillo 社によって Grilloten PSE141 G の商品名で販売されている）/コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム、殊に 45/45/10 の重量比において、；

\*－ テトラグリセリトリステアレート（例えば Nikko I 社によって Tetraglym3S の商品名で販売されている）/コレステロール/アシルグルタミン酸ナトリウム、殊に 45/45/10 重量比において；

【0027】言及して良い第 2 のカテゴリー（皮膚の表面層内に活性薬を搬送すること）の小胞の実施例は次の脂質から得られた小胞である。

－ ヒマワリレシチン；

－ Nacipide II（大豆レシチン/エタノール/水を 60/20/20 の重量比、Nattermann 社により市販されている）；

－ C（大豆レシチン/コレステロール/プロピレングリコールを 40/30/30 の重量比、Nattermann 社によって NAT 50 PG の商品名で市販されている）；－ D/リン酸ジミリスチル、殊に 95/5 の重量比において（ここで D は Chimex 社によって Chimexane NS の名称で市販されているラウリルポリグリセリル-6-セテアリルグリコールエーテルである）。

【0028】以下の表 1 は、上述の脂質の使用により得られた小胞の幾つかについて、角質層中及び表皮/真皮中の A S L による拡散係数 D、同様にグルコースのカプセル内包度と膜を構成する主要な脂質の相転移温度を示す。拡散係数は、組成物の全量に対する相対重量によって 0.35% の濃度のカプセル内包された A S L により測定した。

【0029】

【表 1】

参照 番号	脂質組織	重量比% (mg)	拡散係数 D(10 <sup>-10</sup> cm <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> )		グルコースの カプセル内包度 (μl/mg)		相転移 温度 (°C)
	第1のカテゴリー=深部 下降		角質層中 表皮/真皮中	T <sub>0</sub>	T <sub>24h</sub>		
1	A/コレステロール/カゼイン リポアミノ酸	45/45/10 (67.5/67.5/15)	4.2	5	7.5	6.8	50
2	B/コレステロール/リン酸 ジセチル	60/35/5 (90/52.5/7.5)	5.8	2	11.1	11.1	54
3	スパン 40/コレステロール/ アシルグルタミン酸 ナトリウム	47.5/47.5/5 (71.25/71.25/7.5)	4.2	2	13.8	13.8	50
4	PEG 8 ステアレート/ コレステロール/ アシルグルタミン酸 ナトリウム	47.5/47.5/5 (71.25/71.25/7.5)	4.2	2	14.4	14.4	55
5	PEG 8 ステアレート/ コレステロール/ フィタントリオール/ アシルグルタミン酸 ナトリウム	47.5/20/27.5/5 (71.25/30/41.25/7.5)	8.3	2.5	4.1	3.0	55
6	水素添加レシチン/ ポリオキシエチレン化 フィトステロール	60/40 (90/60)	8	2	6.0	4.8	80
第2のカテゴリー=表面							
7	ヒマワリ レシチン	100(150)	0.3	0.2	1.6	0	<0
8	Natipide II (大豆レシチン/エタノール/水)	20/16/64 (30/24/96)	0.4	0.2	0.4	0	<0
9	C (大豆レシチン/ステロール/ プロピレングリコール)	60/20/20 (90/30/30)	0.25	0.1	1.8	0	<0
10	D/リン酸ジミリスチル	95/5 (142.5/7.5)	0.3	0.2	2.0	0	14

【0030】拡散係数 D の測定は、A S L、常磁性プロ 50 ープを用いる 2 つの方法、1 次元と周期的な電子常磁性

共鳴(EPR)について的一方と、EPR動態イメージングについての他方、を結合させることによって実行した。これら2つの方法は、V. Gabrijelcic らによる"Ev  
aluation of liposomes as drug carriers into the skin by one-dimensional EPR imaging", international J  
ournal of Pharmaceutics, 62 (1990) p.75-79, Elsevie  
r, 及び V. Gabrijelcic らによる"Liposome entrapped  
molecules penetration into the skin measured by ni  
troxide reduction kinetic imaging", Periodicum Bio  
logorum vol.93, No.2, P.245-246, (1991)の記事におい  
て各々開示されている。

【0031】カプセル内包度の測定は、上記引用された  
R.R.C New の文献中に開示されているようにして実行  
され、また相転移温度の測定は先に記載されたように実  
行される。

【0032】深部下降作用をもつ活性薬と表面で作用す  
る薬とは、美容または皮膚科学の分野において通常的に  
使用されるものである。

【0033】表面に搬送される保護薬は特にUV-Aお  
よび/またはUV-Bのサンスクリーン薬、色素または  
ナノ色素である。

【0034】指針として言及して良いサンスクリーン薬  
は、p-アミノ安息香酸とその誘導体(グリセリル、エ  
チルとイソブチルエステル);アンスラニレート(o-  
アミノ安息香酸とそのアルキルエステル);サリチレ  
ート(アミル、フェニル、ベンジルとジブロビレングリ  
コールエステル);ケイ皮酸誘導体(アミルとベンジルエ  
ステル);ジヒドロキシケイ皮酸誘導体(ウンベリフェ  
ロン);トリヒドロキシケイ皮酸誘導体(エスクレチ  
ン)、炭化水素(スチルベン);ジベンザラクトンとベ  
ンザラクトフェノン;クマリン誘導体、ヒドロキシーま  
たはメトキシー置換ベンゾフェノン;タンニン酸とその  
誘導体;ベンゾフェノンと美容および/または皮膚科学  
の分野で通常使用される何等かの別な太陽光遮蔽薬、ベ  
ンジリデンカンファー、ベンゼン-1,4-ジ(3-メ  
チリデン-10-カンファースルホン)酸または代替と  
して4-(3-メチリデンカンファー)-フェニルトリ  
メチルアンモニウムメチルスルフェート、2-エチルヘ  
キシル-2-シアノー-3,3-ジフェニルアクリレート  
または代替としてジベンジルメタン、同じくそれらの混  
合物である。

【0035】色素またはナノ色素としては、酸化亜鉛お  
よび/または酸化チタン( $TiO_2$ 、 $ZnO_2$ )が挙げら  
れる。

【0036】角質溶解薬としては、5-n-オクタノイ  
ルサリチル酸のようなサリチル酸誘導体;レチノイン  
酸、尿素、レゾルシノール、乳酸、リンゴ酸、グリコ  
ール酸および果実からの酸類(クエン酸)などのアルファ  
ヒドロキシ酸を挙げて良い。

【0037】保湿剤としては、ソルビトール、グリセリ

ン、ヘキサントリオール、プロピレングリコール、ヘキ  
シレングリコールとポリエチレングリコールのようなボ  
リヒドロキシアルコール;糖(フルクトースとガラク  
トース)とその混合物;澱粉とその誘導体;d-パンテ  
ノール;ヒアルロン酸;モノエタノールアミンラクトア  
ミドとモノエタノールアミンアセトアミド;2-ピロリ  
ドン-5-カルボン酸;また尿素、同じくこれら保湿剤  
の混合物を挙げて良い。

【0038】深部下降作用をもつ小胞中にカプセル内包  
される活性薬は、美容品において通常的に使用されるも  
のであり、特に、コウジ酸;コーヒー酸;レチノイン  
酸;ベンジルヒドロキノンエーテルのようなヒドロキノ  
ンとその誘導体;マグネシウムアスコルビルホスフェ  
ートのようなアスコルビン酸とその誘導体;植物抽出物、  
例えば、カンゾウ、クワ、ヘザーとヨロイグサ(アシタ  
バ);真珠抽出物;ヒドロコルチゾン型のステロイド系  
抗炎症薬とその類似物;アスピリン(アセチルサリチル  
酸)、アセトアミノフェン、ナブロキセン、フェナミッ  
ク酸とそのナトリウム塩などの誘導体から選択された非  
ステロイド系抗炎症薬;アルファ-ビサボロール(bisab  
olol)、 $\beta$ -グリシレチン酸とアラントインのような抗  
炎症薬、同じくそれら活性薬の混合物、である。これら  
の抗炎症薬は、特にこれらが別の脱色素沈着または抗色  
素沈着薬と合同された時に皮膚の脱色素沈着を促進す  
る。

【0039】有利なこととして、いくつかの活性薬は小  
胞のそれぞれのカテゴリーにおいて同時的に使用され、  
これらの活性薬は、表面と深部下降で、皮膚に対して同  
様な機能および/または伝達性、同種の効果を有し、表  
面で作用する薬と深部下降作用をもつ薬はこれにより相  
補的である。

【0040】表面で作用する薬と深部下降作用をもつ薬  
とは、組成物の全重量に比して重量で0.05%から1  
0%の存在として良い。

【0041】本発明による組成物は、水性ゲル、エマル  
ジョン、ローション、軟膏、血清とより特別にはフラン  
ス特許FR-A-2,485,921号とFR-A-2,490,504号中に記載さ  
れたような小胞分散された油滴体(oil droplets)のよう  
な、局部適用のために通常に使用される調剤形式の全て  
に供して良い。

【0042】周知のように、小胞に添加される、植物  
油、鉱油、シリコーン含有油脂または水性の相中に分散  
される合成油脂と、ゲル化剤のような水性のアジュバン  
ト、保存剤、不透明化薬、必須油脂と香料、色素と充填  
剤は、上記のフランス特許中に開示されているように、  
本発明の組成物中に供しても良い。その分散された油脂  
は組成物の全重量に対する重量で2%から40%を存在  
させて良く、そのアジュバンは重量で全体の0.1%  
から10%を存在させて良い。

【0043】本発明の別な主題は、顔および/または身

10

20

30

40

50

体の皮膚の脱色素沈着の美容処置のため、同様に病原性起源の皮膚の斑を処置するために意図される軟膏の調製のための上述した組成物の用途である。

【0044】本発明のまた別な主題は、上述した組成物を皮膚に適用することよりなる、皮膚の脱色素沈着のための美容処置方法である。

【0045】本発明の他の特徴と有効性は、実例として与えられた詳細な説明によってより明瞭に表されるであろうが本発明は以下の記載内容に限定されるものではない。

【0046】

【実施例】

A) ASLを含んだ脂質小胞の製造

小胞の壁の構成脂質は秤量し、10mlのメタノール中に溶かした。そのアルコール溶液は次いで擦面接合部をもつ50ml容丸底フラスコ内に移し、続いて内容物が30℃の温度で温度制御されるようなロータリーエバポレーターに配置した。そのエバポレーションは、フラスコの内壁面に脂質が乾燥したフィルム状に析出するまで続けた。

【0047】次いでフラスコ内にASLの0.01モル水溶液3mlを加え、続いて、表1中の参照番号7から10の小胞のために室温(20℃)で、または表1中の参照番号1から6の小胞のために50℃のいずれかの条件で10分間程度手で振り混ぜた。その媒質は次いで室温で2時間平静に放置し、次いでその分散物を透析袋に配し、500mlの蒸留水と接触させた。透析は一夜実行した。翌日、その水を交換し、透析をさらに4時間継続した。

【0048】次に、太さ0.3mmの綿糸を小胞分散物に浸漬し、次いで、食肉供給用として屠殺場にて新鮮に回収していたブタの耳から切り取った皮膚の一部に接触させて配した。

【0049】採取したその耳のサンプルは水ですすぎ、厚さ1mm、幅5mm、長さ10mmの切片に切断し、維持細胞中に配した。その皮膚中のASLの拡散の測定は、その皮膚サンプルの採取後24時間に行った。

【0050】B) 美容組成物の製造

1- 第1のカテゴリー(深部下降拡散)の小胞の製造  
小胞(深部下降作用を持つ)は選択した各種の膜構成物\*40

- 製剤A/深部下降作用をもつリボソーム:

トリグリセリルセチルエーテル	7.6g
コレステロール	7.6g
アシルグルタミン酸ナトリウム	0.8g
コウジ酸(活性薬)	2.0g
グリセリン(活性薬)	12.0g
保存剤	0.1g
脱塩水	適量 100g

【0057】

- 製剤B: 表面で作用するリボソーム:

\* (表1を参照)の共融合のための通常の方法によって調製した。すなわち、最も低い融点T<sub>m</sub>を有する膜構成物は溶融される。それに添加される活性薬を含む他方の膜構成物および混合物は、温和な攪拌によってホモジナイズし、上述した溶融温度T<sub>m</sub>に維持している間に、最終的に部分的に水和させた。

【0051】深部下降処置のための少なくとも1つの第1の活性薬の水溶液を、先のように得られた糊状物に加えた。その混合物は、溶融温度T<sub>m</sub>に維持している間に、完全に水和されるように1時間半程度、タービンで攪拌した。深部下降処置のための1つまたはそれ以上の他の活性薬は、反応媒質を加え、その媒質の温度を室温(20℃)まで低下させてホモジナイズを実行した。

【0052】2- 第2のカテゴリー(表面での拡散)の小胞の製造

表面処置のための第2の活性薬(1つまたは幾つか)の水溶液を、室温(20℃)で簡単に攪拌しつつ、表面で活性な小胞(表1を参照)の膜を形成する構成物の選択された混合物中に導入した。表面で活性な第2の活性薬をカプセル内包した表面で活性な小胞がこれにより得られた。

【0053】3- "二重リボソーム"組成物の製造  
組成物の脂肪相(油脂)を、深部下降作用をもつ小胞を含んだ媒質に加え、攪拌しつつそれを分散(室温で)させた。得られた反応媒質は次いで、表面で活性な小胞を含めて混合した。保存剤、もし必要であれば塩基(トリエタノールアミンまたは水酸化ナトリウム)により中性化を行って良いゲル化剤のようなアジュバント、および香料などが付属的に添加される。

【0054】得られた生産物は、表面と深部下降とで皮膚の保護、滋養および/または引き締めのために美容および/または皮膚科学の分野において使用して良い、軟らかく滑らかな白色クリーム状である。このクリームは日常的に使用して良い。

【0055】本発明による美容および/または皮膚科学的な脱色素沈着組成物の特有な実施例を以下に示す。その組成物は重量%で例示される。

【0056】実施例1: 脱色素沈着二重リボソームクリーム



(8)

特開平7-324029

13

14

Chimexane NS/リン酸ジミリスチルを95/5の重量比で	20.0g
5-n-オクタノイルサリチル酸(活性薬)	2.0g
グリセロール(活性薬)	15.0g
保存剤	0.2g
脱塩水	適量 100g

-【0058】

- 二重リボソーム組成物:

製剤A	31.3g
製剤B	25.0g
植物油	3.0g
揮発性シリコーン油	4.5g
保存剤	0.3g
水酸化ナトリウム	1.8g
カルボキシビニル重合体(ゲル化剤)	0.9g
脱塩水	適量 100g

【0059】実施例2:脱色素沈着二重リボソームクリーム \*が実施例1と異なる。

【0060】実施例3:脱色素沈着二重リボソームクリーム

このクリームは、5-n-オクタノイルサリチル酸の代  
りに、表面で活性な薬としてサリチル酸を使用したこと\*

- 製剤A:深部下降作用をもつリボソーム:

PEG8ステアレート	7.6g
コレステロール	7.6g
アシルグルタミン酸ナトリウム	0.8g
ヒドロキノン(活性薬)	1.0g
メチルパラベン(保存剤)	0.1g
脱塩水	適量 100g

【0061】

- 製剤B:表面で作用するリボソーム

Chimexane NS	18.0g
リン酸ジミリスチル	2.0g
精製した活性薬	2.0g
トリエタノールアミン	1.0g
グリセリン(活性薬)	15.0g
メチルパラベン(保存剤)	0.2g
脱塩水	適量 100g

【0062】

- 二重リボソーム組成物:

製剤A	31.3g
製剤B	20.8g
植物油	8.0g
カルボキシビニル重合体	0.9g
水酸化ナトリウム	1.8g
保存剤	0.5g
脱塩水	適量 100g

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/127	T			
45/00	F			
	A E D			

(72)発明者 シャンタル・ファンション  
フランス・75015・パリ・ケ・ブランリ  
ー・105

(72)発明者 ローランス・アルノー・セビロット  
フランス・94000・クレteil・アベニ  
ー・デュ・ガル・ピロtte・43  
(72)発明者 イブリン・セゴ  
フランス・94130・ノジャン・スー・マ  
ルヌ・アレ・デ・エビバン・2